

Die Restreduktion des Gesunden und des Diabetikers in Ruhe und bei verschiedenen Belastungen

von

EGON VOGG

1960

Aus der 2. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

Die Restreduktion des Gesunden
und des Diabetikers in Ruhe und
bei verschiedenen Belastungen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Egon Vogg

aus

Augsburg

1960



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. A. Schrader
Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer
Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 1960

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Problem	3
Ausführung	4
Methodik	4
Ergebnisse	9
Blutzucker-Werte bei Stoffwechsel-Gesunden	9
Blutzucker-Tagesprofile am Stoffwechsel-Gesunden	11
Blutzucker-Werte bei Diabetikern	14
Blutzucker-Tagesprofile von Diabetikern	16
Glucose-Belastungen	20
Fructose-Belastungen	24
Rastinon- und Nadisan-Belastungen	31
Übersicht der Ergebnisse	37
Diskussion der Ergebnisse	38
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0086

I. PROBLEM

Es hat sich besonders in den letzten Jahren gezeigt, daß die seit Jahrzehnten allgemein gebräuchlichen Bestimmungsmethoden des Blutzuckers den Anforderungen der heutigen Medizin nicht mehr gerecht werden, da sie praktisch alle auf der reduzierenden Wirkung der Zucker beruhen. Dies hat zur Folge, daß neben der Blutglucose und anderen Zuckern, wie z.B. der Fructose, auch nicht-zuckerartige reduzierende Verbindungen erfaßt werden. Das nach der Vergärung der Glucose noch verbleibende Reduktionsvermögen des Blutes wird "Restreduktion", "Residual Reduction", "reste de fermentation", "reste de déglucidation"(10) oder "Saccharoide"(5) genannt. Es liegt auf der Hand, daß diese "Restreduktion" als unkontrollierbarer, komplexer, variabler Faktor bei allen chemischen, aber noch viel mehr bei wissenschaftlich experimentellen Untersuchungen eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle darstellt. Darüber hinaus ist das Verhalten der "Restreduktion" von theoretischem Interesse, da sie sich aus sehr wichtigen und biochemisch zum Teil höchst aktiven Verbindungen, wie Glutathion, Ascorbinsäure, Kreatin, Glucuronsäure, Fructose u.a., zusammensetzt.

Diese Gesichtspunkte gaben den Anlaß zur Durchführung dieser Arbeit. Es galt daher, das Verhalten der "Restreduktion", d.h. Gesamtreduktion minus "wahre Glucose", im Blut zu ermitteln, und zwar

- a) in der Norm,
- b) bei Diabetes mellitus und
- c) bei Belastungen mit Glucose, Fructose, N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff (Rastinon⁺Hoechst⁺) und N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid(Nadisan⁺C.F.Boehringer & Söhne, Mannheim) am Stoffwechsel-Gesunden und bei Diabetes mellitus.

II. A U S F Ü H R U N G

1. Methodik

Es seien hier zunächst kurz die Methoden angeführt, die bisher zur Blutzucker-Bestimmung Verwendung fanden.

a) Reduktometrische Verfahren:

Dabei werden alle reduzierenden Substanzen im Blut erfaßt.

b) Colorimetrische Methoden:

Sie beruhen beispielsweise auf Farbstoff-Bildung durch Reduktion oder auf Caramelisierung von Kohlenhydraten und sind für Glucose nicht spezifisch.

c) Gärungsverfahren:

Sie haben die entscheidende Bedeutung verloren, die man ihnen früher beigemessen hat, da sich zeigte, daß sowohl zahlreiche Monosaccharide als auch andere nicht-zuckerartige Stoffe vergärbar sind.

d) Polarimetrische Methoden:

Neben der rechtsdrehenden Glucose kommen auch zahlreiche andere optisch aktive Verbindungen im Blute vor. Deshalb ist dieses Verfahren gleichfalls höchst unspezifisch und ungenau.

- e) Qualitative und quantitative Bestimmungen von Zuckern durch ihre Osazonbildung:

Diese haben sich zwar als spezifisch für Glucose und andere Monosaccharide erwiesen, sind aber für Routine-Untersuchungen in der Klinik und selbst für experimentelle Arbeiten nicht geeignet.

- f) Gravimetrisches Verfahren (Bang):

Auch diese Methode ist für Glucose unspezifisch und hat eine zu große Fehlerbreite.

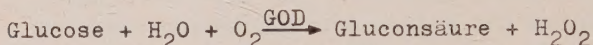
- g) Chromatographische Verfahren:

Säulen-, Papier- oder Gaschromatographie oder auch Papierelektrophorese, z.B. von Zucker-Borat-Komplexen. Diese Methoden haben den Nachteil des großen Aufwandes an Apparaten und Arbeit sowie einer großen Fehlerbreite bei quantitativen Bestimmungen.

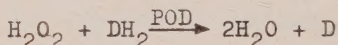
- h) Enzymatische Bestimmungen:

In letzter Zeit haben in steigendem Maße enzymatische Bestimmungen von biochemisch interessanten Stoffen Bedeutung gewonnen, da sie - sobald man ein geeignetes Enzym in der Hand hat - mit relativ geringem Aufwand an Apparaten und Zeit sehr genaue und höchst spezifische Werte geben. Da dieser Arbeit die enzymatische Blutzucker-Bestimmung mit Glucose-Oxydase zugrunde liegt, sei das Prinzip dieser Methode beschrieben (6):

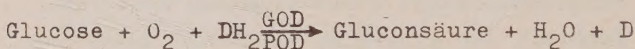
Das Enzym Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von β -d(+)-Glucose zum Gluconolacton, das weiter mit Wasser zu Gluconsäure reagiert:



Das dabei entstehende Wasserstoffperoxyd H_2O_2 wird in gekoppelter "Indikatorreaktion" weiter umgesetzt. H_2O_2 oxydiert unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator DH_2 (z.B. o-Dianisidin), der dabei in den rotbraunen Farbstoff D übergeht.



Die Gesamtgleichung heißt also:



Die Menge des braunen Farbstoffes ist also ein Maß für die umgesetzte Glucosemenge. Da die Reaktionen quantitativ ablaufen und GOD spezifisch auf d(+)-Glucose eingestellt ist, handelt es sich um eine Bestimmungsmethode für "wahre Glucose". Untersuchungen von Karehnke und Baumgarten und Mitarbeitern an der 2. Med. Klinik der Universität München mit der kontrollweise parallellaufenden quantitativen Papierchromatographie von Glucose bestätigten, daß diese enzymatische Bestimmungsmethode von Glucose zutreffende Werte ergibt. (2,14) Der Farbstoff wird bei 436 m μ kolorimetriert.

Die dazu notwendigen Reagenzien sind alle enthalten in "Biochemica-Test-Boehringer" + zur Bestimmung von d(+)-Glucose; Kennwort: TC-M-I Art. 15982 und TC-M-II Art. 15983.

+ Wz.

Arbeitsweise:

Die Blutentnahme erfolgt wie üblich mit der Blutzucker-Pipette aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere. Das Venenblut soll sofort zum Test eingesetzt werden. (Sonst muß durch Oxalat oder dergleichen die Glykolyse gehemmt werden.) Die Ent-eiweißung erfolgt mit: 0,4 ml Aqua dest., ca. 200 mg Kaliumfluorid pro Liter enthaltend, 0,1 ml Blut, 0,5 ml 6 %-iger Perchlorsäure.

Das Ganze wird bei 3.000 Umdrehungen pro Minute 5 - 10 Minuten zentrifugiert. Vom Überstand werden 0,2 ml zum Test eingesetzt.

Zu jeder Versuchsreihe gehören ein Reagenzien-Blindwert und ein Glucose-Standardwert, der an jedem Arbeitstag frisch anzusetzen ist.

Die Farbdifferenz (Extinktionsdifferenz, ΔE) zwischen Probe (bzw. Glucose-Standardlösung) und Reagenzien-Blindwert wird in 10 mm Küvetten bei 436 m μ gemessen. Um den Glucosegehalt in ml Blut zu erhalten, bezieht man die Messung auf die Extinktion der Glucose-Standardlösung. Der Glucose-Standardwert enthält 20% pro Reaktionsansatz, was 1 mg/ml Blut entspricht; es ist also

$$\frac{\Delta E_{\text{Probe}}}{\Delta E_{\text{Standard}}} = \text{mg/ml Blut}$$

oder

$$\frac{\Delta E_{\text{Probe}}}{\Delta E_{\text{Standard}}} \times 100 = \text{mg \% Glucose}$$

Beispiel: Normalblut, aus dem Ohrläppchen entnommen; 0,1 ml Blut zum Test eingesetzt, Messung bei 436 m μ :

$$\Delta E_{\text{Probe}} = 0,135$$

$$\Delta E_{\text{Standard}} = 0,185$$

$$\frac{\Delta E_{\text{Probe}}}{\Delta E_{\text{Standard}}} \times 100 = \frac{0,135}{0,185} \times 100 = 73 \text{ mg \%}$$

=====

Dieser Test ist, wie oben dargelegt, spezifisch auf d(+)-Glucose und erfaßt alle anderen reduzierenden Substanzen nicht. Nur Mannose, das Epimere der Glucose, ergibt eine positive Reaktion; es sind jedoch keine physiologischen und pathologischen Bedingungen bekannt, unter denen Mannose in nennenswerten Mengen im Blut vorkommt.

In dieser Arbeit wurden bei allen Versuchen die Blutzucker-Werte mit der oben angegebenen Methode gewonnen; gleichzeitig wurde die Gesamtreduktion mit der

"Blutzucker"-Bestimmungsmethode nach Hagedorn-Jensen (11) festgestellt. Dadurch war es möglich, das Verhalten der Restreduktion, die sich aus Gesamtreduktion minus "wahrer Glucose" zusammensetzt, in allen Phasen genau zu erfassen.

2. Ergebnisse

a) Blutzucker-Werte bei Stoffwechsel-Gesunden

Insgesamt wurden 45 Blutzucker-Nüchternwerte bestimmt. Die Restreduktions-Werte bewegen sich zwischen den Grenzen 9 mg % und 45 mg %.

S. Tabelle I.

Tabelle I: Übersicht der untersuchten Nüchternwerte an 45 Stoffwechsel-Gesunden

(LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name	LA	Rd.		
			GR.	Gl.	
1.	E.M.	47	71	19	52 mg%
2.	G.L.	42	73	14	59 "
3.	M.E.	21	75	11	64 "
4.	U.K.	47	82	28	54 "
5.	E.V.	22	83	9	74 "
6.	A.S.	37	84	16	68 "
7.	E.F.	25	84	30	54 "
8.	G.R.	29	85	23	62 "
9.	E.S.	48	85	24	61 "
10.	M.S.	56	86	11	75 "
11.	I.N.	18	86	31	55 "
12.	I.H.	53	86	36	50 "
13.	L.S.	23	87	43	44 "
14.	T.A.	48	90	18	72 "
15.	M.H.	54	90	29	61 "
16.	R.K.	56	91	21	70 "
17.	M.R.	26	92	23	69 "
18.	R.R.	67	92	45	47 "
19.	E.K.	22	92	36	56 "
20.	H.R.	25	94	27	67 "
21.	F.G.	55	94	19	75 "
22.	A.B.	24	95	26	69 "
23.	R.W.	24	95	29	66 "
24.	E.S.	18	95	35	60 "

Lfd. Nr.	Name	LA	Rd.		
			GR.	Gl.	
25.	U.L.	18	96	43	53 mg%
26.	G.M.	38	96	20	76 "
27.	M.H.	39	96	13	83 "
28.	H.L.	16	100	29	71 "
29.	T.Z.	38	101	20	81 "
30.	G.G.	24	101	12	89 "
31.	H.M.	53	102	37	65 "
32.	O.W.	54	102	15	87 "
33.	A.W.	63	102	29	73 "
34.	R.M.	19	103	16	87 "
35.	E.K.	22	104	30	74 "
36.	G.L.	24	105	25	80 "
37.	L.B.	27	105	20	85 "
38.	G.W.	24	106	26	80 "
39.	S.I.	32	110	24	86 "
40.	E.K.	22	112	36	76 "
41.	H.H.	29	114	23	91 "
42.	H.S.	25	114	27	87 "
43.	I.N.	18	115	29	86 "
44.	E.G.	24	119	16	103 "
45.	I.S.	33	120	11	109 "
Durchschn. Werte			96	24 $\pm$ 9	72 $\pm$ 15 mg%

Besonders bemerkenswert sind die großen Unterschiede der Restreduktions-Werte von Fall zu Fall. Das kommt bei der folgenden statistischen Berechnung besonders deutlich zur Geltung:

Die Streuung s^2 einer Stichprobe ist definiert als der Quotient aus der Summe aller ins Quadrat erhobenen Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert, dividiert durch die um 1 verminderte Gesamtzahl N der Einzelwerte (7).

Die Standardabweichung s ist die Quadratwurzel der Streuung s^2 .

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{N-1}}$$

Nach dieser Formel beträgt die Standardabweichung in Tabelle I für die Restreduktions-Werte ± 9 mg %, für die spezifisch bestimmte Glucose ± 15 mg %.

b) Blutzucker-Tagesprofile am Stoffwechsel-Gesunden

Insgesamt wurden 3 normale Tagesprofile untersucht, wobei nach Feststellung des Nüchternwerts die Blutzucker-Werte über 8 Std. bei normaler Kost verfolgt und alle 2 Std. die Werte kontrolliert wurden.

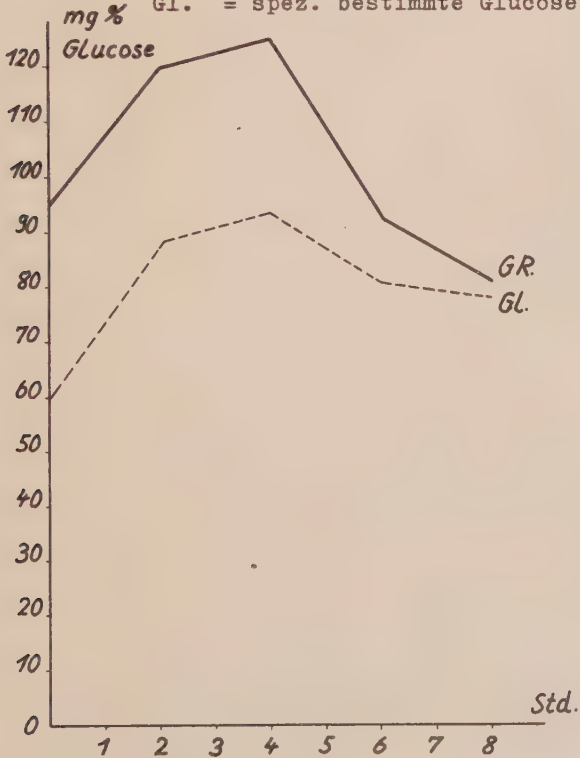
S. Tabelle II, Kurven A 1 und A 2.

Tabelle II: Übersicht der durchgeführten Blutzucker-Tagesprofile an
 3 Stoffwechsel-Gesunden
 (LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion;
 Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name	LA	Nüchtern		n. 2 Std.		n. 4 Std.		n. 6 Std.		n. 8 Std.						
			GR.	Rd.	GR.	Gl.	GR.	Rd.	GR.	Gl.	GR.	Rd.	GR.	Gl.			
1.	I.L.	42	73	14	59	115	15	100	78	6	72	75	4	71	100	3	97 mg%
2.	G.H.	18	56	12	44	80	21	59	69	21	48	100	27	73	82	12	70 "
3.	E.S.	18	95	35	60	120	32	88	125	32	93	92	11	81	81	3	78 "
Durchschn. Werte			75	21	54	105	23	82	91	20	71	89	14	75	88	6	82 mg%

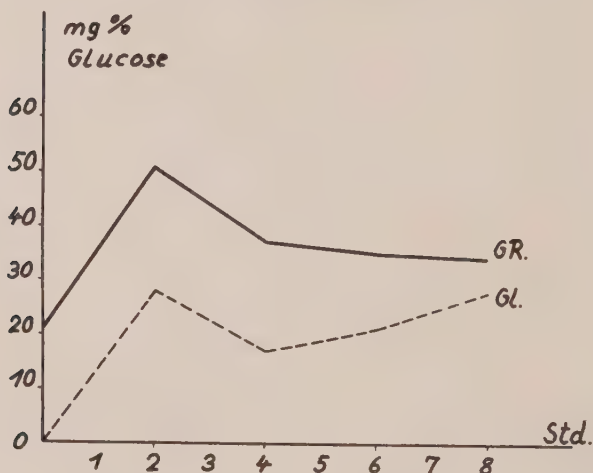
Die Restreduktions-Werte sind ständigen Schwankungen unterworfen, einmal zunehmend, einmal abnehmend. Im Ganzen gesehen, nimmt die Restreduktion im Laufe des Tages ab.

Kurve A 1: (GR. = Gesamtreduktion;
Gl. = spez. bestimmte Glucose)



E.S. ♀ - 18 Jahre alt - Stoffwechselgesund
Tagesprofil des "Blutzuckers" (Hagedorn-Jensen),
der Blutglucose und "Restreduktion".

Kurve A 2: (GR. = Gesamtreduktion;
Gl. = spez. bestimmte Glucose)



Durchschnittskurve von Tagesprofilen dreier Stoffwechsel-Gesunder, bezogen auf den niedrigsten durchschnittlichen Glucose-Nüchternwert.

c) Blutzucker-Werte bei Diabetikern

Insgesamt wurden 45 Blutzucker-Nüchternwerte bestimmt. Die Restreduktions-Werte bewegen sich zwischen den Grenzen 4 mg % und 66 mg %.

S. Tabelle III.

Tabelle III: Übersicht der untersuchten Blutzucker-Nüchternwerte an Diabetikern.

(LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name	LA	Rd.			
			GR.	Gl.	mg%	
1.	K.E.	32	84	40	44	"
2.	E.W.	46	104	9	95	"
3.	T.H.	59	104	11	93	"
4.	G.R.	41	115	7	108	"
5.	W.M.	63	122	25	97	"
6.	R.S.	34	125	12	113	"
7.	E.S.	53	142	16	126	"
8.	E.L.	77	148	14	134	"
9.	R.S.	42	152	29	123	"
10.	F.W.	62	168	16	152	"
11.	W.M.	63	168	14	154	"
12.	K.E.	32	169	33	136	"
13.	F.S.	57	173	17	156	"
14.	I.G.	48	175	35	140	"
15.	E.D.	65	175	37	138	"
16.	A.R.	76	194	46	148	"
17.	L.W.	44	195	22	173	"
18.	S.G.	48	198	24	174	"
19.	R.M.	51	203	33	170	"
20.	E.T.	61	203	22	181	"
21.	F.L.	66	206	62	144	"
22.	T.M.	64	207	64	143	"
23.	M.M.	71	214	27	187	"
24.	R.M.	51	226	4	222	"

Lfd. Nr.	Name	LA	Rd.			
			GR.	Gl.	mg%	
25.	S.R.	46	227	20	207	"
26.	G.S.	70	237	48	189	"
27.	K.M.	64	237	22	215	"
28.	G.S.	70	238	44	194	"
29.	A.G.	59	239	28	211	"
30.	I.W.	47	240	17	223	"
31.	A.S.	39	249	12	237	"
32.	R.D.	56	254	7	247	"
33.	H.D.	40	255	30	225	"
34.	P.D.	69	260	12	248	"
35.	A.R.	72	271	66	205	"
36.	L.W.	66	269	62	207	"
37.	R.D.	58	296	57	239	"
38.	A.V.	72	297	49	248	"
39.	F.L.	66	315	62	253	"
40.	H.S.	53	327	22	305	"
41.	D.P.	41	335	35	300	"
42.	M.D.	62	336	35	301	"
43.	A.B.	49	342	13	329	"
44.	F.F.	51	345	24	321	"
45.	G.S.	42	356	18	338	"
Durchschn. Werte			220	28 $\pm$ 17	192 $\pm$ 68	"

d) Tagesprofile von Diabetikern

Es wurden insgesamt 6 Tagesprofile untersucht, wobei Restreduktionswerte bis zu 90 mg % auftraten. Während des Tageslaufes waren die Restreduktionswerte starken Schwankungen unterworfen.

S. Tabelle IV, Kurven B 1 und B 2.

Tabelle IV: Übersicht der durchgeführten Tagesprofile von 6 Diabetikern.
(LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion;
Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name	LA	Nüchtern		n. 2 Std.		n. 4 Std.		n. 6 Std.		n. 8 Std.		Bemerkungen					
			GR.	Rd. GL.	GR.	Rd. GL.	GR.	Rd. GL.	GR.	Rd. GL.	GR.	Rd. GL.						
1.	F.L.	56	315	62	253	353	53	300	60	249	231	59	127	12	115	mg%	SD-K-A	
2.	A.R.	72	194	46	148	236	30	206	153	17	136	265	69	240	77	163	"	MSD-K-A
3.	F.L.	56	206	62	144	297	90	207	320	74	246	-	-	-	-	-	"	SD-K-A
4.	H.S.	33	89	20	69	202	20	182	275	19	256	200	20	100	13	87	"	MSD-K-J
5.	G.S.	23	262	35	227	414	28	386	351	27	324	326	26	274	30	244	"	SD-KK-J
6.	I.P.	59	220	50	170	228	52	176	134	24	110	169	41	169	23	146	"	MSD-K-A
Durchschn. Werte			214	46	168	288	45	243	254	37	217	238	43	182	31	151	mg%	

Erklärungen: MSD = mittelschwerer Diabetes

SD = schwerer Diabetes

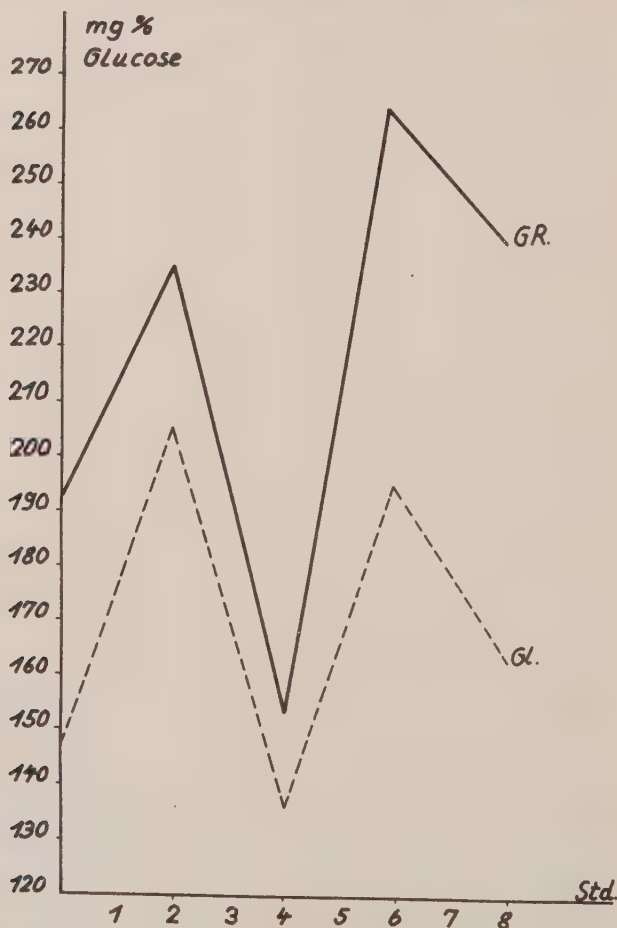
K = mit Komplikationen

KK = keine Komplikationen

A = Altersdiabetes

J = jugendlicher Diabetes

Kurve B 1: (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spez. best. Glucose)



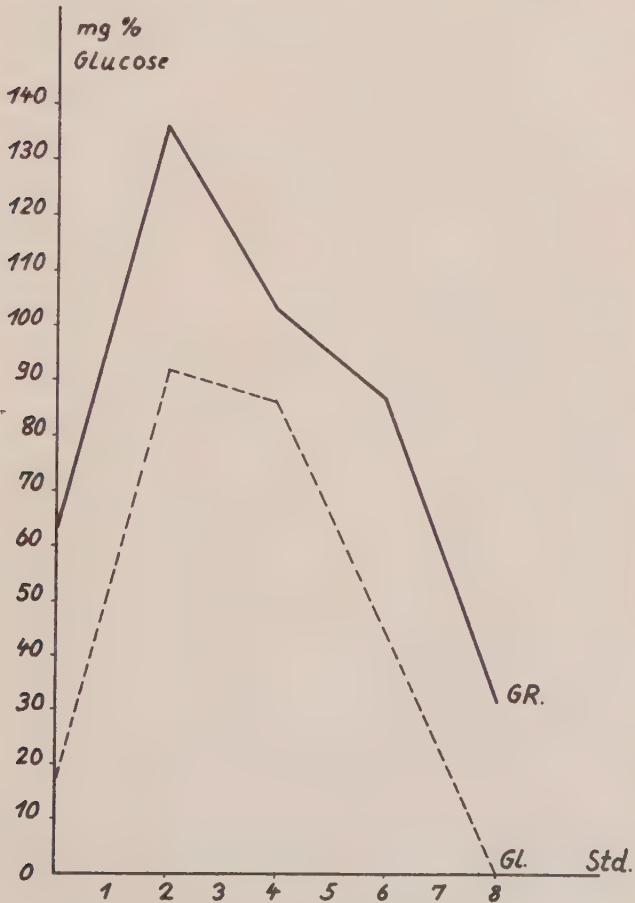
A.R. ♀ - 72 Jahre alt, mittelschwerer Altersdiabetes mit Retinopathie

Tagesprofil des "Blutzuckers" (Hagedorn-Jensen), der Blutglucose und "Restreduktion".

Diese Kurve zeigt besonders deutlich die völlige Diskrepanz zwischen den Hagedorn-Jensen-Werten und der spezifischen Blutglucose und damit die sehr weitgehende Unbrauchbarkeit der reduktometrischen Methode für die Klinik.

Kurve B 2: Durchschnittskurve der Blutzucker-Tagesprofile von 6 Diabetikern, bezogen auf den niedersten durchschnittlichen Glucose-Wert.

(GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

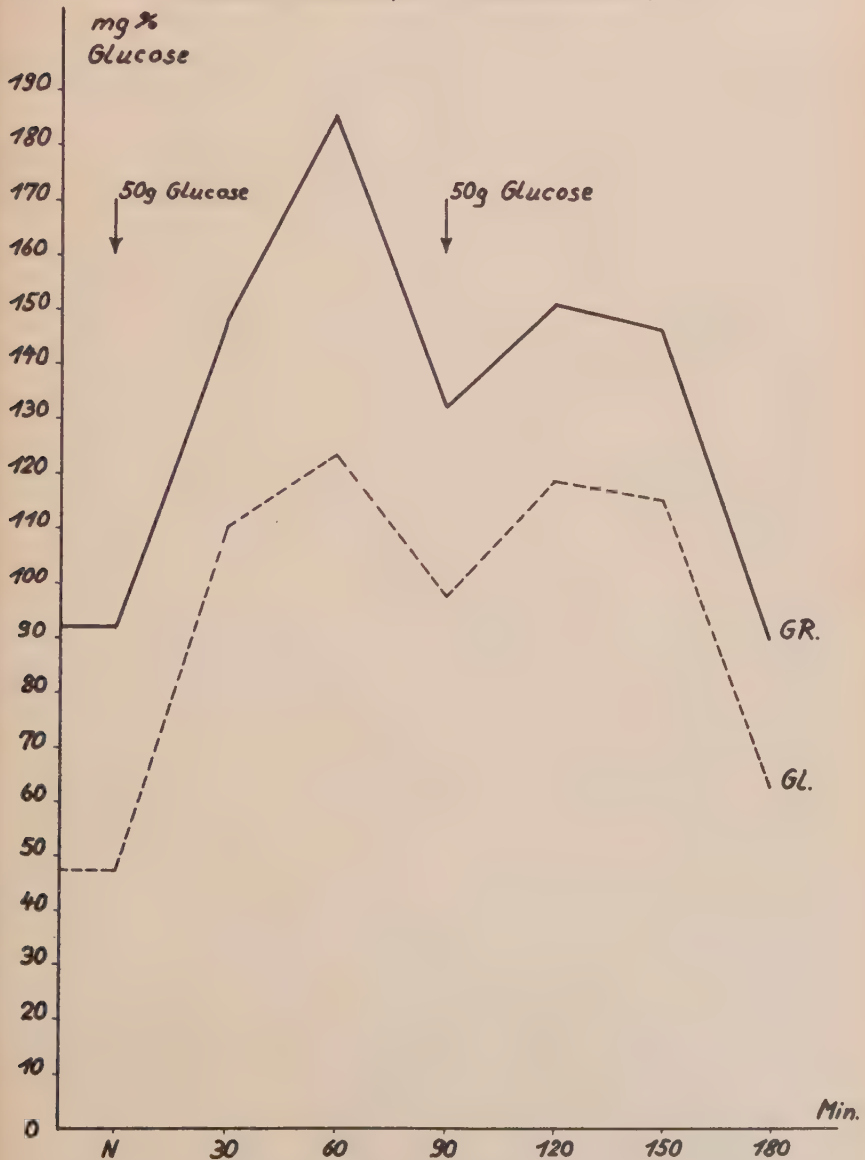


e) Glucose-Belastungen

Insgesamt wurden 10 Glucose-Belastungen (Staub-Traugott) am Stoffwechsel-Gesunden durchgeführt. Die Restreduktions-Werte werden bei zwischenzeitlichen Schwankungen um maximal 30 mg % gegen Versuchsende in der Regel kleiner.

S. Kurven C 1 und C 2, Tabelle V.

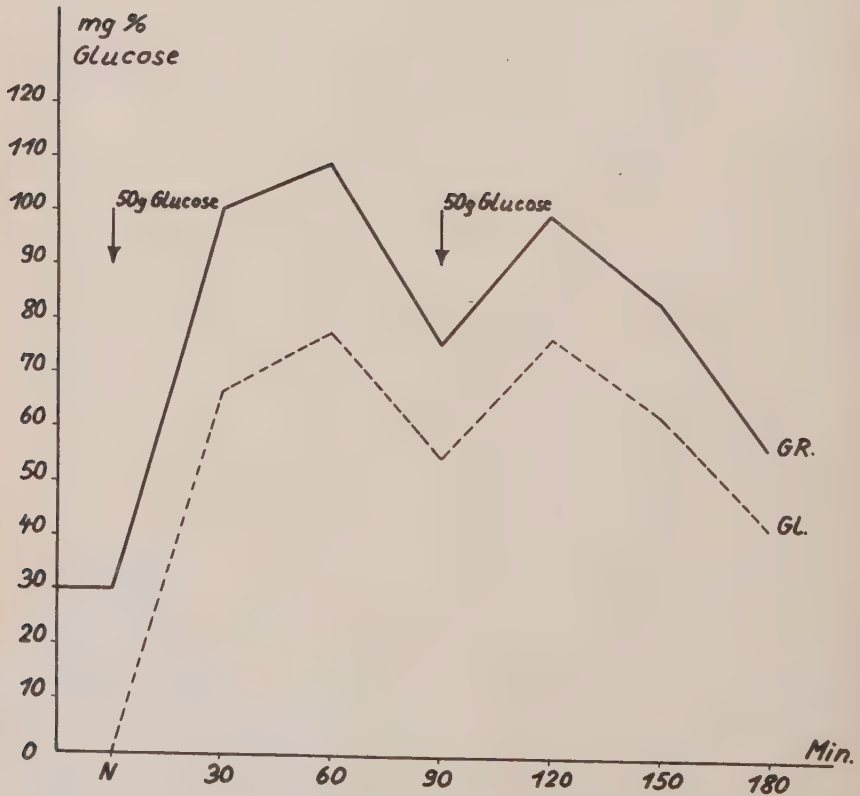
Kurve C 1: (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)



R.R. ♀ - 67 Jahre alt, Stoffwechselgesund
Glucose-Doppelbelastung (Staub-Traugott)

Kurve C 2: Durchschnittskurve der Glucose-Doppelbelastungen (Staub-Traugott) von 10 Stoffwechsel-Gesunden, bezogen auf den niedrigsten durchschnittlichen Glucose-Nüchternwert.

(GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)



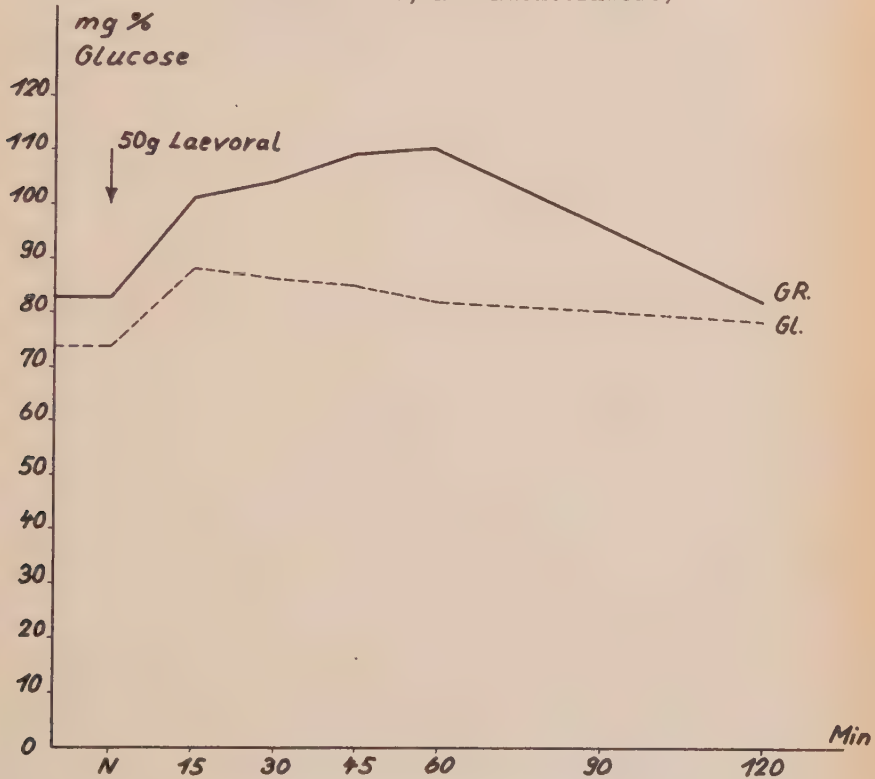
f) Fructose-Belastungen

An 8 Stoffwechsel-Gesunden wurden Fructose-Belastungen vorgenommen. Vier Belastungen wurden p.o. durchgeführt und weitere 4 Belastungen i.v. Bei den p.o. Belastungen wurden nach Feststellung des Nüchternwerts 50 g einer 60 %-igen Laevoral-Lösung innerhalb 5 Minuten gegeben und dann die Blutzucker-Werte nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten kontrolliert. Bei den i.v. Belastungen wurden nach Feststellung des Nüchternwerts 40 g 20 %-iges Laevosan innerhalb 4 Minuten gespritzt. Am anderen Arm wurde aus der Fingerbeere Blut im Abstand von 5, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten entnommen.

Bei den p.o. Belastungen traten Restreduktions-Werte bis zu 45 mg % auf. Die Maximalwerte konnten in der Regel nach 30 Minuten festgestellt werden. Bei den i.v. Belastungen ergaben sich Restreduktionswerte bis zu 240 mg %, wobei die Maximalwerte 5 Minuten nach Beginn der Injektion lagen. Beide Male konnte ein deutlicher, wenn auch kleiner Anstieg der Glucose über den Ausgangswert beobachtet werden.

S. Kurven D 1 und D 2, E 1 und E 2, Tabellen VI und VII.

Kurve D 1: (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch
bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)

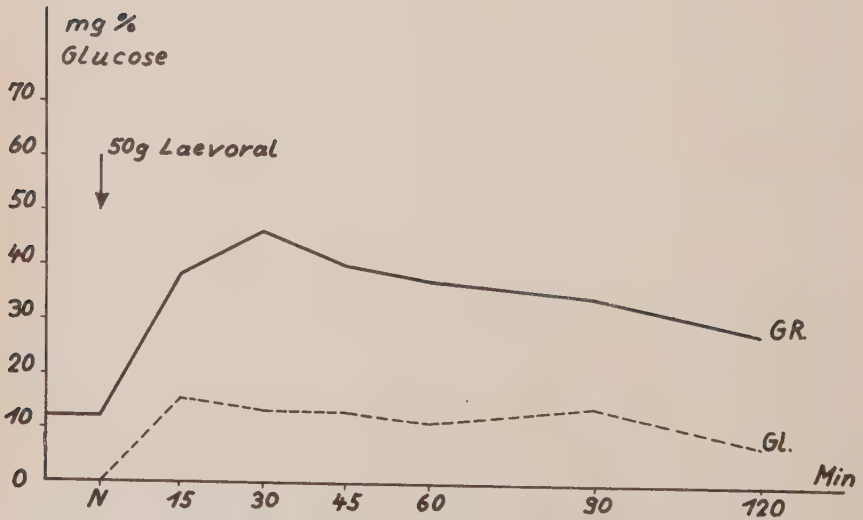


E.V. ♂ - 22 Jahre alt, Stoffwechselgesund

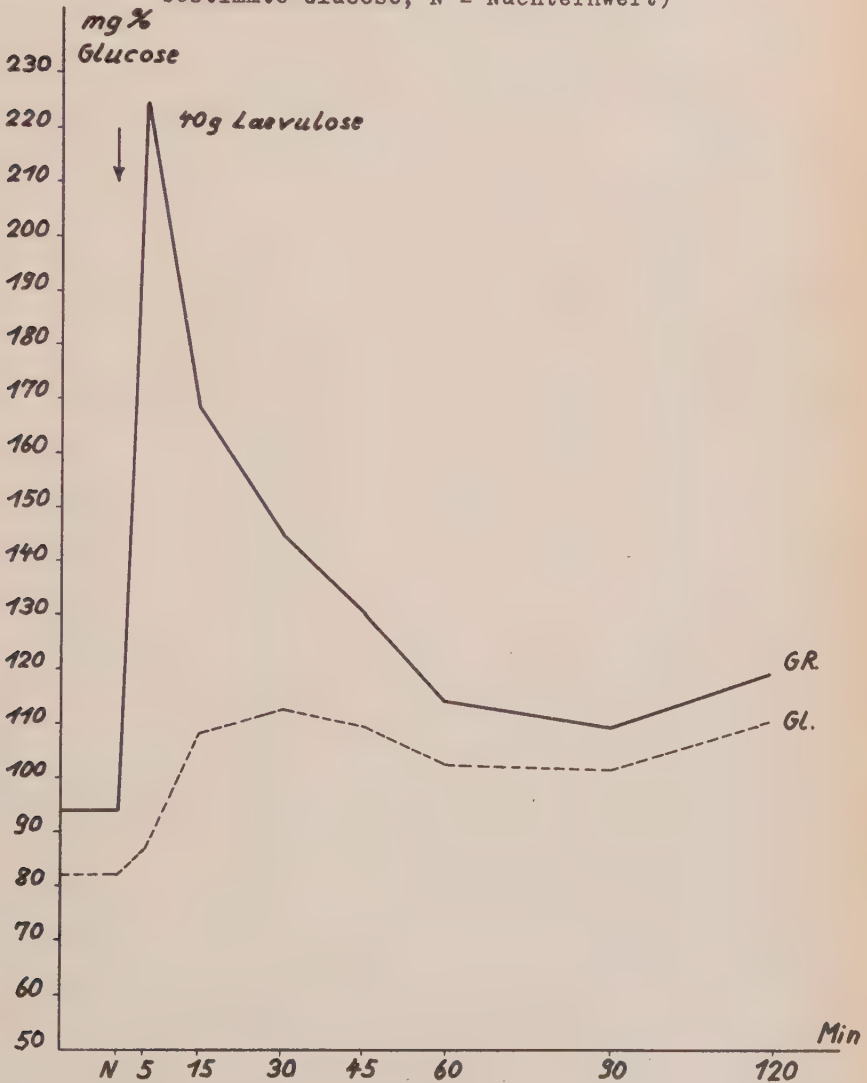
Fructose-Belastung mit 50 g Laevoral-Lösung p.o.

Kurve D 2: Durchschnittskurve der p.o. ausgeführten Fructose-Belastungen von 4 Stoffwechsel-Gesunden, bezogen auf den niedersten durchschnittlichen Glucose-Nüchternwert.

(GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)



Kurve E 1: (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)



A.L.♀ - 69 Jahre alt, Stoffwechselgesund

Fructose-Belastung mit 40 g Laevulose i.v.

Kurve E 2: Durchschnittskurve der i.v. ausgeführten Fructose-Belastungen von 4 Stoffwechsel-Gesunden, bezogen auf den niedersten durchschnittlichen Glucose-Nüchternwert. - (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spez. best. Glucose; N = Nüchternwert)

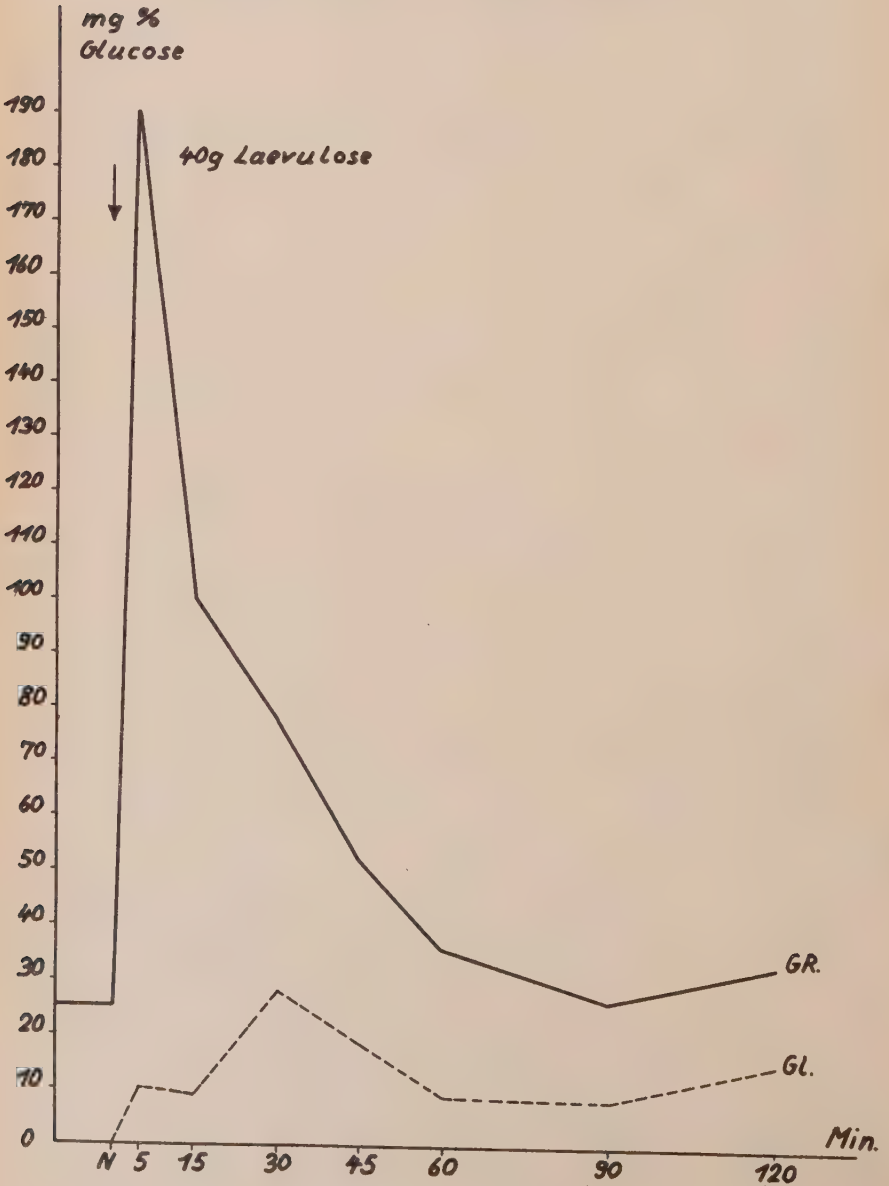


Tabelle VI: Übersicht der p.o. durchgeführten Fructose-Belastungen
von 4 Stoffwechsel-Gesunden

(GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion; Gl. = spezifisch
bestimmte Glucose; LA = Lebensalter)

Lfd. Nr.	Name LA	Nüchtern		n. 15 Min.		n. 30 Min.		n. 45 Min.		n. 60 Min.		n. 90 Min.		n. 120 Min.									
		GR.	Rd.	GL.	GR.	GL.	Rd.	GR.	GL.	GR.	GL.	Rd.	GR.	GL.	Rd.	GR.	GL.						
1.	E.V. 22	83	9	74	101	13	88	104	18	86	109	20	89	110	28	82	96	16	80	82	4	78	mg%
2.	L.A. 48	90	18	72	119	33	86	116	31	85	117	30	87	113	29	84	115	30	85	86	22	64	"
3.	M.H. 54	90	29	61	105	34	71	119	47	72	107	33	74	101	30	71	92	13	79	83	14	69	"
4.	M.S. 57	86	11	75	106	10	96	127	36	91	106	24	82	106	20	86	113	19	94	127	40	87	"
Durchschn. Werte		87	17	70	108	23	85	116	33	83	110	27	83	107	26	81	104	20	84	97	20	77	mg%

Tabelle VII: Übersicht der i.v. durchgeführten Fructose-Belastungen von
4 Stoffwechsel-Gesunden

(LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion;
Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name	Nüchtern		n. 5 Min.		n. 15 M.		n. 30 M.		n. 45 M.		n. 60 M.		n. 90 M.		n. 120 M.										
		GR.	Gl.	GR.	Gl.	Rd.	GR.	Gl.	Rd.	GR.	Gl.	Rd.	GR.	Gl.	Rd.	GR.	Gl.									
1.	J.H.	86	36	50	231	166	65	147	97	50	138	63	75	113	40	73	99	37	62	81	25	56	85	22	63	mg%
2.	G.H.	73	39	34	287	239	48	180	142	38	149	78	71	91	53	38	64	43	21	60	33	27	67	33	34	"
3.	E.M.	75	11	64	-	-	-	132	64	68	107	25	82	103	21	82	95	17	78	84	9	75	89	7	82	"
4.	A.I.	94	12	82	224	137	87	168	60	108	144	32	112	130	21	109	114	12	102	109	8	101	119	9	110	"
Durchschn. Werte		82	25	57	247	180	67	157	91	66	134	49	85	109	34	75	93	27	66	83	18	65	90	18	72	mg%

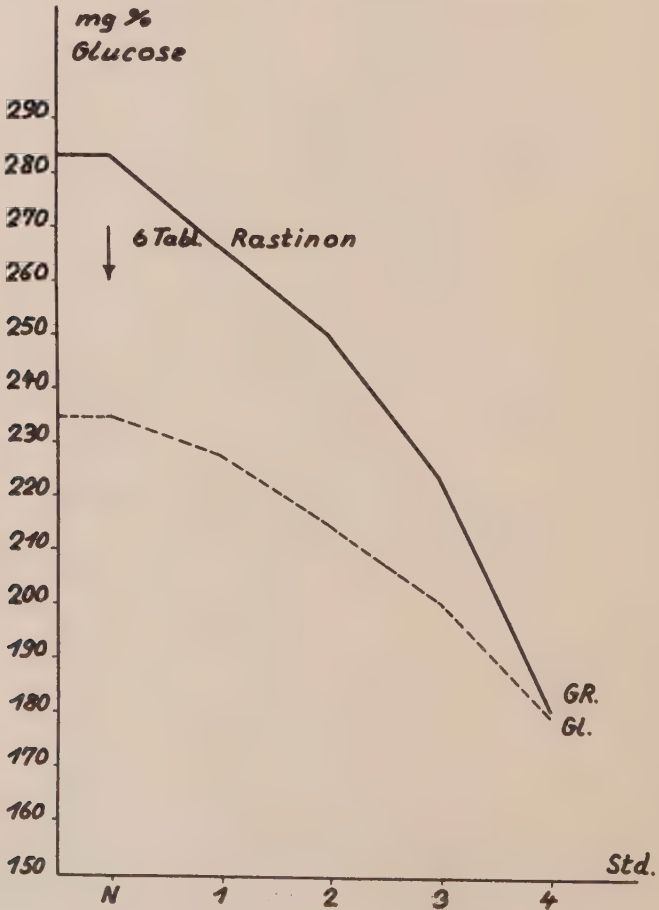
g) Rastinon- und Nadisan-Belastungen

Es wurden 8 Belastungen mit N-(4-Methylbenzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff (Rastinon "Hoechst" ⁺) und 2 Belastungen mit N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid (Nadisan ⁺) durchgeführt. Die Versuche wurden so vorgenommen, daß nach Feststellung des Nüchternwerts der Versuchspersonen 6 Rastinon- bzw. Nadisan-Tabletten gegeben und dann die Blutzucker-Werte nach 1, 2, 3 und 4 Stunden kontrolliert wurden. Im Laufe der Belastung wird bei beiden Versuchen die Restreduktion erheblich vermindert, in 60 % aller Fälle verschwindet sie fast völlig.

S. Kurven F 1, F 2 und G, Tabellen VIII und IX.

⁺ Wz.

Kurve F 1: (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)

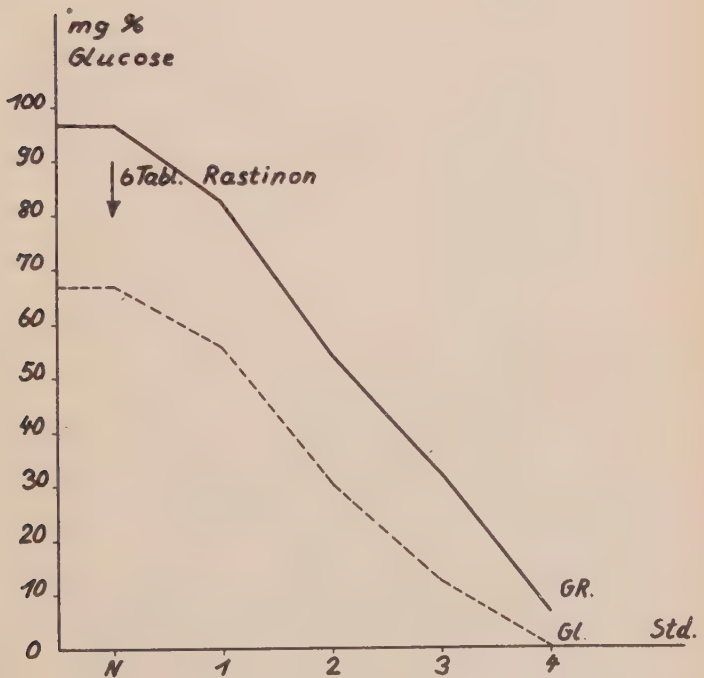


A.V. ♀ - 72 Jahre alt, mittelschwerer Altersdiabetes
ohne Komplikationen

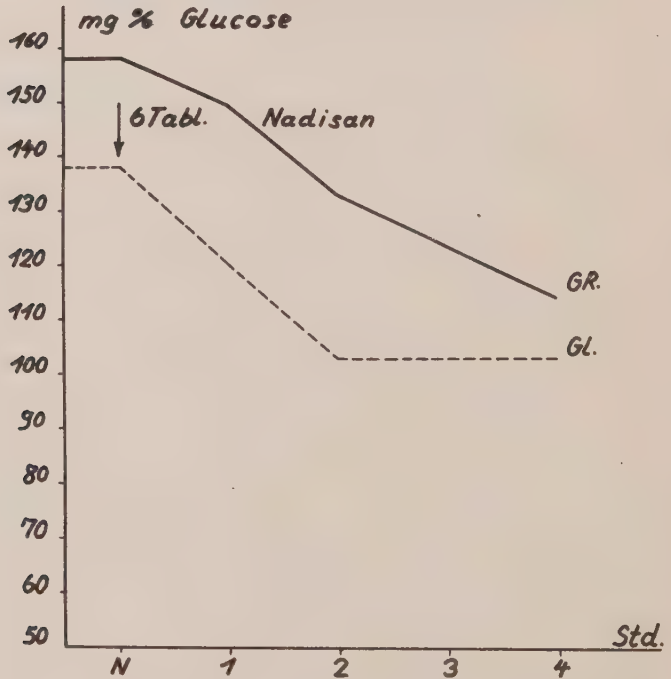
Rastinon-Belastung mit 6 Rastinon-Tabletten

Kurve F 2: Durchschnittskurve der Rastinon-Belastungen von 8 Diabetikern, bezogen auf den niedersten durchschnittlichen Glucose-Wert.

(GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)



Kurve G: (GR. = Gesamtreduktion; Gl. = spezifisch bestimmte Glucose; N = Nüchternwert)



I.L. ♂ - 67 Jahre alt, leichter Altersdiabetes ohne Komplikationen

Nadisan-Belastung mit 6 Nadisan-Tabletten

Tabelle VIII: Übersicht der Rastinon-Belastungen von 8 Diabetikern

(LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion;
Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name LA	Nüchtern		n. 1 Std.		n. 2 Std.		n. 3 Std.		n. 4 Std.		Bemerkungen
		GR.	Rd. Gl.	GR.	Rd. Gl.	GR.	Rd. Gl.	GR.	Rd. Gl.	GR.	Rd. Gl.	
1.	G.S. 70	238	44 194	215	17 198	204	12 192	184	20 164	147	-1 148 mg%	MSD-KK-A
2.	M.B. 66	135	8 127	133	21 112	142	42 100	136	26 110	122	0 122 "	LD-KK-A
3.	A.V. 72	283	49 234	265	38 227	249	35 214	223	23 200	180	1 179 "	MSD-KK-A
4.	A.R. 72	271	66 205	265	68 197	210	47 163	196	46 150	138	23 115 "	MSD-KK-A
5.	A.G. 60	239	28 211	205	23 182	147	17 130	120	17 103	113	13 100 "	LD-K-A
6.	H.M. 54	168	14 154	152	11 141	119	7 112	96	8 88	79	5 74 "	MSD-K-A
7.	E.S. 54	142	16 126	126	16 110	103	13 90	75	13 62	57	2 55 "	MSD-KK-A
8.	F.W. 62	168	16 152	164	16 148	119	9 110	97	4 93	84	-1 85 "	LD-KK-A
Durchschn. Werte		205	30 175	191	27 164	162	23 139	141	20 121	115	6 109 mg%	

Erklärungen: LD = leichter Diabetes; MSD = mittelschwerer Diabetes;

K = mit Komplikationen; KK = keine Komplikationen;

A = Altersdiabetes

Tabelle IX: Übersicht der Nadisan-Belastungen von 2 Diabetikern

(LA = Lebensalter; GR. = Gesamtreduktion; Rd. = Restreduktion;
Gl. = spezifisch bestimmte Glucose)

Lfd. Nr.	Name	Nüchtern		n. 1 Std.		n. 2 Std.		n. 3 Std.		n. 4 Std.		Bemerkungen					
		GR.	Gl.	GR.	Gl.	Rd.	GR.	Gl.	Rd.	GR.	Gl.						
1.	I.L. 67	158	20	138	149	29	120	133	20	113	124	11	113	mg%	MSD-KK-A		
2.	G.S. 70	237	48	189	207	24	183	196	21	175	190	13	177	"	MSD-KK-A		
Durchschn. Werte		197	34	163	178	27	151	164	20	144	157	12	145	141	2	139	mg %

Erklärungen: MSD = mittelschwerer Diabetes

KK = keine Komplikationen

A = Altersdiabetes

3. Übersicht der Ergebnisse

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich somit wie folgt zusammenfassen:

- a) Die Restreduktion ist bereits beim Gesunden eine von Versuchsperson zu Versuchsperson nüchtern stark variable Größe.
- b) Sie verändert sich schon beim Gesunden im Laufe eines Tages, und zwar verkleinert sie sich dabei in der Regel.
- c) Bei Glucose-Belastungen am Gesunden erreicht die Restreduktion ihre Maximalwerte bei den belastungsbedingten "Blutzucker"-Maxima; beim Wiederabsinken des Blutzuckers wird sie geringer.
- d) Bei Fructose-Belastungen am Gesunden, insbesondere bei intravenöser Applikation, wird die Restreduktion bei den "Blutzucker"-Maxima äußerst groß, offensichtlich aufgrund des erhöhten Blut-Fructose-Gehaltes. Am Ende der Fructose-Belastungen liegt sie meist wieder im Bereich der Ausgangswerte. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Stuhlfauth (21) zeigt sich zur Zeit der "Blutzucker"-Maxima kein Schwund der Blutglucose, sondern sogar ein Anstieg.
- e) Bei Diabetikern schwanken die Restreduktionswerte von Versuchsperson zu Versuchsperson viel mehr als bei Gesunden. Sie sind auch meist größer. Dabei ist die Größe der Rest-

reduktion nicht proportional zur Höhe des Blutzuckers. Es ergibt sich zugleich, daß die Größe der Restreduktion nicht vom Schweregrad des Diabetes mellitus oder vom etwaigen Vorhandensein diabetischer Komplikationen abhängt.

- f) N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff (Rastinon "Hoechst" ⁺) Belastungen und N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid (Nadisan ⁺) Belastungen bei Diabetikern zeigen eine augenfällige Verminderung der Restreduktion im Laufe des Absinkens der Blutzucker-Werte, so daß am Versuchsende die Restreduktion desöfteren praktisch gleich Null war.

⁺ Wz.

4. Diskussion der Ergebnisse

Die völlig übereinstimmend bei allen angewandten Versuchsanordnungen getroffene Feststellung der außerordentlichen Variabilität der sog. Restreduktion zwingt zu dem Schluß, daß die reduktometrischen Verfahren der Blutzucker-Bestimmung und alle jene Methoden, welche die Restreduktion nicht eliminieren, weder für die Klinik noch viel weniger für die Forschung weiterhin geeignet sind. Diese unspezifischen Verfahren sind als veraltet anzusehen und durch die streng spezifische enzymatische Bestimmung der Blutglucose zu ersetzen.

Spekulationen darüber, aus welchem Grunde die Restreduktion beim Gesunden und beim Diabetiker von Fall zu Fall und von Stunde zu Stunde ohne besondere exogene Einflüsse so stark schwankt, sind nicht gestattet, solange man nicht simultan die einzelnen Komponenten der Restreduktion quantitativ bestimmt, was im Rahmen dieser Arbeit weder möglich noch vorgesehen war.

Unter den die Restreduktion hervorrufenden Stoffen übt den größten Einfluß mit etwa 50 % das Glutathion aus (4, 8, 12, 13), dann folgen Adenylsäure, Adenosintriphosphorsäure, Ascorbinsäure und Glucuronsäure (9, 19). Keine große Bedeutung haben Harnsäure, Kreatinin und Ergothionein (20). Die Hexosephosphorsäuren können je nach der vorhandenen Menge auch an der Restreduktion beteiligt sein (18). 10 - 20 % der Restreduktion entfallen auf die Ascorbinsäure, die restlichen 30 - 40 % auf die übrigen der hier genannten Verbindungen (17). Da es sich bei diesen Bestandteilen der Restreduktion grobenteils um sehr aktive Stoffwechselfaktoren handelt, sind sehr viele Möglichkeiten für deren Veränderung durch verschiedenste Einflüsse, z.B. alimentäre, energetisch-dynamische, endokrine u.a., denkbar. Es liegt auf der Hand, daß es im einzelnen sehr wissenswert wäre, welche Faktoren der Restreduktion die oben erwähnten Schwankungen verursachen und aus welchem Grunde. Untersuchungen zur Aufklärung dieses umfangreichen Fragenkomplexes, die den Rahmen rein klinischer Forschungen weit überschreiten würden, erscheinen bereits bei der Betrachtung des unbelasteten gesunden und diabetischen Organismus sehr lohnend.

Darüber hinaus erbrachten die Untersuchungen mit Belastungen durch die Zucker Glucose und Fructose sowie durch die oralen Antidiabetica aus der Sulfonylharnstoffreihe gewisse Gesetzmäßigkeiten im Verhalten der Restreduktion, die bei weiterer Vertiefung wahrscheinlich Aufschlüsse über das physiologische und pathophysiologische Geschehen im Kohlenhydratstoffwechsel sowie über die Wirkungsweise jener peroralen Antidiabetica geben dürften.

Die Beobachtung, daß die Restreduktion im Verlaufe von Glucose-Doppelbelastungen dazu neigt, kleiner zu werden, spricht gegen die früher geläufige Annahme, daß der niedrigere Verlauf der Zweitzacke des "Blutzuckers" beim Staub-Traugott'schen Versuch Folge einer glucosebedingten Insulinausschüttung des Inselapparates ist. Wäre dies nämlich der Fall, dann müßte die Restreduktion gegen Ende des Staub-Traugott'schen Versuchs eher größer werden, denn Untersuchungen der Restreduktion, die an der 2. Med. Klinik und der Nervenkl. der Universität München (Kiehlmann, R.; Karehnke, G.; Baumgarten, F., und Mitarbeiter) durchgeführt wurden, zeigten, daß die Restreduktion unter Insulinwirkung eindeutig zunimmt, und zwar im wesentlichen auf Kosten des Glutathions (2, 3, 14, 15).

In diesem Zusammenhang überraschen die Beobachtungen bei den Belastungen mit N-(4-Methylbenzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff (Rastinon "Hoechst" ⁺) und mit N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid (Nadisan ⁺). Dabei geht die Restreduk-

⁺ Wz.

tion im Gegensatz zur Insulinwirkung praktisch auf Null zurück. Diese Sulfonylharnstoffderivate wirken gemäß den bisher erarbeiteten Vorstellungen (1, 16) über eine Freisetzung körpereigenen Insulins aus den noch intakten B-Zellen des Inselapparates, infolgedessen fast ausschließlich bei Alters-, also Gegenregulationsdiabetes, nicht aber bei "jugendlichem", also bei Insulinmangeldiabetes. Demnach müßte eigentlich die Wirkung dieser Pharmaca auf die Restreduktion der des Insulins entsprechen. Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, ist jedoch das Gegenteil der Fall. Dieses offen bleibende Problem bedarf unseres Erachtens noch unbedingt der Klärung.

Schließlich überraschte auch noch die Untersuchung der Restreduktion bei Fructose-Belastungen. Nach den Untersuchungen von Stuhlfauth (21), der allerdings andere, im Vergleich zu enzymatischen Verfahren weitgehend unspezifische Bestimmungsmethoden anwandte, soll es bei Fructose-Belastungen zu einem vorübergehenden "Glucose-Schwund" im Blut kommen. Diese Beobachtungen konnten wir mittels der enzymatischen Methode nicht bestätigen. Im Gegenteil, wir fanden einen Anstieg der Blutglucose auf dem Höhepunkt der Fructose-Belastung. Diese Beobachtung erscheint plausibel, da bekanntlich die Leber Fructose in Glucose umwandelt.

So haben also bereits orientierende Untersuchungen des Gesamtkomplexes der sog. Restreduktion einige teils überraschende, teils aufschlußreiche und zu weiteren eingehenderen Experimenten anregende Ergebnisse erbracht. Man darf erwarten, daß die Faktoren der Restreduktion als Metaboliten, als Redoxpotentiale, als diagnostisch sowie physiologisch und pathophysiologisch bedeutsame Stoffe eine größere Wichtigkeit besitzen, als man aufgrund der bemerkenswerten Vernachlässigung der sog. Restreduktion in Klinik und Forschung bisher annehmen mochte.

III. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, mit Hilfe der spezifischen enzymatischen Bestimmung der Blutglucose und der vergleichsweisen Ermittlung des sog. "Blutzuckers" nach Hagedorn-Jensen das Verhalten der "Restreduktion" bei Gesunden, bei Diabetes mellitus, bei Glucose- und Fructose-Belastungen an Gesunden sowie bei Rastinon- und Nadisan-Belastungen an Diabetikern zu untersuchen.
2. Die Restreduktion ist bereits beim Gesunden eine von Versuchsperson zu Versuchsperson in nüchternem Zustande stark variable Größe. Gesetzmäßigkeiten waren dabei nicht auffindbar.
3. Die Restreduktion verändert sich bereits beim Gesunden im Laufe eines Tages, und zwar verkleinert sie sich dabei in der Regel.
4. Bei Glucose-Doppelbelastungen nach Staub-Traugott am Gesunden erreicht die Restreduktion ihre Maximalwerte bei den belastungsbedingten "Blutzucker"-Maxima; beim Wiederabsinken des Blutzuckers wird sie geringer.
5. Bei Fructose-Belastungen an Gesunden, insbesondere bei intravenöser Verabreichung, wird die Restreduktion bei den "Blutzucker"-Maxima äußerst groß, offensichtlich aufgrund

des erhöhten Blutfructosegehaltes. Am Ende der Fructose-Belastungen liegt die Restreduktion meist wieder im Bereich der Ausgangswerte. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Stuhlfauth (21), der allerdings mit weitgehend unspezifischen Methoden arbeitete, zeigt sich zur Zeit der "Blutzucker"-Maxima kein Schwund der Blutglucose sondern sogar ein Anstieg.

6. Bei Diabetes mellitus schwanken die Werte der Restreduktion von Versuchsperson zu Versuchsperson viel mehr als bei Gesunden. Dabei ist die Größe der Restreduktion nicht proportional zur Höhe des Blutzuckers. Es ergibt sich zugleich, daß die Größe der Restreduktion nicht vom Schweregrad des Diabetes mellitus oder vom etwaigen Vorhandensein diabetischer Komplikationen abhängt.
7. Rastinon- und Nadisan-Belastungen bei Diabetikern zeigen eine augenfällige Verminderung der Restreduktion im Laufe des Absinkens der "Blutzucker"-Werte, so daß bei Versuchsende die Restreduktion desöfteren praktisch gleich Null war.
8. Die Deutungsmöglichkeiten dieser verschiedenen Verhaltensweisen der Restreduktion werden diskutiert. Dabei ergeben sich Einblicke in den Wirkungsmechanismus des Insulins und der

Sulfonylharnstoff-Derivate. Bemerkenswerterweise verhalten sich dabei das Insulin und diese peroralen Antidiabetica, die doch durch Freisetzung körpereigenen Insulins wirken sollen (1, 16), entgegengesetzt. Eine Erklärung hierfür ist noch nicht möglich.

9. Die reduktometrischen und anderen unspezifischen Bestimmungsmethoden des "Blutzuckers" sind veraltet. Sie sind weder für die Klinik noch für die Forschung in Zukunft brauchbar. Es wird vorgeschlagen, sie grundsätzlich durch die streng spezifische enzymatische Glucose-Bestimmung zu ersetzen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ashworth, M.A., Haist, R.E.: Canad. Med. Ass. J. 74 (1956), 975
2. Baumgarten, F., u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1960, S. 724
3. Baumgarten, F., u. Mitarb.: im Druck
4. Benedikt, S.R., Newton, E.B.: J. biol. Chem. 83, 361 (1929)
5. Benedikt, S.R.: J. biol. Chem. 92, 317 (1924)
6. Boehringer & Soehne, Mannheim: Bio. 90. 57. 58
7. Documenta Geigy: Wissenschaftl. Tab. 1955, S. 28
8. Everett, M.R.: J. biol. Chem. 87, 761 (1930)
9. Fashena, G.J., Sliff, H.A.: J. biol. Chem. 87, 761 (1930)
10. Fontes, G., Thivolle, L.: Sang. 3, 625 (1929)
11. Hagedorn, H.C., Jensen, B.N.: B.Z. 135, 46; 137, 92 (1923)
12. Herbert, F.K., Bourne, M.C., Groen, J.: Biochem. J. 24, 291 (1930)
13. Herbert, F.K., Bourne, M.C.: Biochem. J. 24, 299 (1930)
14. Karehnke, G.: Inaug. Diss. München 1960
15. Kielmann, R.: Inaug. Diss. München 1960
16. Loubatieres, A.: Thèse Doctorat Sci. Naturelles, Montpellier 1946
17. Menon, V.K.N.: Ind. J. Med. Res. 23, 447 (1935)
18. Neuberg, C., Kobel, M.: B. Z. 238, 226 (1931)
19. Roche, I.: Bull. Soc. Chin. biol. 12, 636 (1930)
20. Somogyi, M.: J. biol. Chem. 75, 33 (1927)
21. Stuhlfauth, K.: Ärztl. Forschung, 5, 1/414 (51)

Für die Anregung zu dieser Arbeit, die gegebenen Ratschläge und die immer bereitwillige Unterstützung danke ich bestens Herrn Dr. Fritz Baumgarten.

Herrn Priv. Doz. Dr. Adolf Schrader danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Übernahme des Referats,
Herrn Professor Dr. Dr. Gustav Bodechtel, Direktor der 2. Medizinischen Klinik der Universität München, für die mir gebotenen Arbeitsmöglichkeiten und die Übernahme des Korreferats.

Lebenslauf

Am 17. Januar 1936 wurde ich als Sohn des Direktors Josef Vogg und seiner Ehefrau Anna, geb. Einfalt, in Augsburg geboren.

Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Augsburg. Anschließend trat ich in das Hum. Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg ein, wo ich nach 8 Klassen im Juni 1954 mein Reifezeugnis erhielt. Im gleichen Jahr begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München mein Medizinstudium. Nach dem 2. Semester immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität Würzburg. Dort bestand ich im Sommer 1957 das Physikum. Während der sechs klinischen Semester war ich wieder an der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeschrieben, wo ich im Dezember 1960 meine Studienzeit mit dem Staatsexamen beendete.

